

PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025

VALIDATION DES PREINDICATIONS

Septembre 2023

Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025), deux laboratoires de biologie médicale (LBM-FMG) de séquençage très haut débit (STHD) sont opérationnels. Trois campagnes de validation des situations cliniques ou « préindications » permettant l'accès au STHD ont été menées et ont conduit à la sélection de [70 préindications](#).

Pour répondre aux besoins des patients, une quatrième campagne de validation est lancée. Le choix de ces nouvelles préindications devra notamment prendre en compte des prérequis techniques (liés aux LBM-FMG ou aux recommandations techniques du CRefIX), et des prérequis liés aux organisations en place.

Afin de garantir la qualité de l'évaluation menée, il convient de renseigner, pour chaque préindication candidate, l'ensemble des éléments demandés dans le questionnaire joint. Par ailleurs, un entretien sera organisé avec les porteurs de chaque préindication candidate en vue d'obtenir d'éventuels compléments d'information.

La proposition de préindications candidates relève des professionnels de santé. C'est pourquoi nous vous sollicitons, via ce questionnaire, afin que vous puissiez proposer de manière argumentée des préindications.

Merci de remplir un questionnaire pour chaque proposition de préindication. Tout questionnaire incomplet ou transmis hors délai ne sera pas pris en compte. Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente lorsque cela est demandé.

Nous vous remercions par avance d'envoyer le questionnaire ainsi complété par voie électronique **avant le 31/10/2023 à 23h59:59** à l'adresse suivante : pfmq2025@aviesan.fr.

PREQUIS A LA PROPOSITION DE PREINDICATION POUR LES MALADIES RARES NON MOSAÏQUES

Les propositions de préindications devront satisfaire les prérequis suivants :

ANALYSES GENOMIQUES EFFECTUEES PAR LES LBM-FMG DE SEQUENCAGE

- **Modalités de séquençage effectuées par les LBM-FMG:**

- **Pour les maladies rares, on entend par STHD :**
WGS constitutionnel entre 30x et 40x

- **Types de variations génomiques rendues par les LBM-FMG pour les maladies rares**

Les LBM-FMG sont en situation de rendre les SNVs, les insertions/délétions, les SV incluant notamment les CNV.

L'analyse des régions génomiques est effectuée par palier :

1. Transcrits de référence des gènes codant les protéines connus pour être impliqués dans la préindication, puis
 2. Gènes connus pour être impliqués dans la préindication : analyse des transcrits alternatifs, régions introniques, 5'UTR, 3'UTR et éventuellement régulatrices, puis
 3. Gènes codant les protéines et connus pour être impliqués en pathologie mendélienne: analyse du transcrit canonique, des transcrits alternatifs, des régions introniques, 5'UTR et 3'UTR et éventuellement régulatrices, puis
- 3' l'analyse peut être complétée par une approche fondée sur la priorisation des gènes en fonction des anomalies phénotypiques référencées dans Human Phenotype Ontology (HPO)

Si nécessaire pour le diagnostic, l'analyse peut être étendue aux gènes codant les protéines non connues pour être impliquées en pathologie humaine et les régions intergéniques.

Le rendu des résultats dépend de la préindication et tient compte de la réglementation en vigueur (loi de bioéthique), des recommandations internationales et de celles des sociétés savantes.

PREREQUIS TECHNIQUES

Ces prérequis techniques pourront évoluer au fil du temps.

Prérequis s'appliquant aux propositions de préindications dans le champ des maladies rares et de l'oncogénétique

- **Pas de préindication nécessitant un circuit rapide/très rapide**

A partir du moment où l'ensemble des éléments de la prescription (dossiers et prélèvements) sont disponibles sur les LBM-FMG, l'objectif est de rendre les comptes rendus d'examen de biologie médicale au prescripteur **dans un délai de 3-4 mois** pour les maladies rares et l'oncogénétique constitutionnelle.

En 2023, un circuit sera mis en place pour les mineurs pour lesquels la réalisation d'un examen génétique rapide permet d'orienter la prise en charge, avec un délai de rendu des résultats de 3 à 4 semaines à compter de l'arrivée des dossiers complets aux LBM-FMG.

Les délais actuels de rendu de résultats sont incompatibles avec la pratique du diagnostic prénatal. En outre, les LBM-FMG ne disposent actuellement pas des autorisations réglementaires des ARS pour pratiquer les analyses génétiques dans le cadre du diagnostic prénatal. **Il n'est donc pas envisagé à court terme de proposer de préindication(s) pour le diagnostic prénatal.** Aucune préindication prénatale ne peut être validée pour cette campagne de préindication.

- **Les préindications devront être adaptées aux types de variations génomiques que l'analyse bioinformatique des LBM-FMG est en capacité de délivrer aux biologistes.**

- **Préindications avec analyse par trio disponible à privilégier systématiquement**

- *Pour les enfants (<18 ans), le trio avec prélèvements parentaux est obligatoire, à l'exception des enfants adoptés, de parent(s) décédés, ou de couple mono/homoparental pour lesquels une analyse en solo ou en duo pourra être réalisée.*

- *Pour les adultes (>18 ans), le trio avec prélèvements parentaux devra être systématiquement privilégié pour les maladies sporadiques. Pour les maladies familiales, il devra être discuté avec le biologiste référent de la préindication et les responsables des LBM-FMG, quels prélèvements sanguins familiaux seraient les plus appropriés avant la validation de la prescription*

Justification : L'analyse familiale facilite nettement l'identification de mutations *de novo* et permet de suivre la ségrégation de mutations dans les familles dans le cas des mutations « héritées », ce qui facilite l'établissement du lien de causalité mutation/maladie.

→ [Note d'information pour les analyses en trio](#)

- **Prélèvement sanguin plutôt que salivaire**

Justification: problème de contamination (microbiologique) des échantillons buccaux et perte de couverture de séquençage

- **Limitation de l'ADN extrait**

L'envoi de tubes de prélèvements sanguins doit être privilégié pour les analyses de STHD des personnes non décédées. **L'envoi d'ADN déjà extrait doit être exceptionnel et justifié.** L'objectif est de limiter les non-conformités résultant de l'impossibilité d'effectuer l'analyse du STHD par les LBM-FMG. → [Recommandation](#)

- **Foetopathologie**

Le STHD chez des fœtus décédés fait l'objet d'une note PFMG spécifique. Il faut en particulier disposer de tissus fœtaux congelés (pas inclus en paraffine) ou d'ADN génomique déjà extrait dont la quantité et la qualité devront être compatibles avec le WGS (3 µg d'ADN avec DIN/DQN supérieur à 7). Le tissu fœtal pulmonaire doit être privilégié.

Sous certaines conditions précisées dans une note PFMG spécifique, le STHD peut être réalisé sur liquide amniotique après mort fœtal *in utero* ou interruption médicale de grossesse. Il n'y aura pas d'analyse sur des grossesses en cours.

→ [Recommandation pour les fœtus décédés à partir de tissu fœtal](#)

→ [Recommandation pour les fœtus décédés à partir de liquide amniotique](#)

PREREQUIS LIES AUX ORGANISATIONS

- Le STHD réalisé dans le cadre du plan est à visée sanitaire. L'acte final est donc la réalisation d'un compte rendu transmis au patient.
- **Nécessité d'une organisation de l'ensemble du parcours en amont et en aval du séquençage.**
- **Pour les préindications, des RCP-FMG, déjà existantes ou des nouvelles à créer, doivent être en place pour permettre de prescrire un STHD au patient dans TOUS les cas.**
 - [Recommandation pour les RCP-FMG d'amont](#)
 - [Recommandation pour l'organisation des circuits post-analytiques](#)

PREREQUIS LIES A LA PLACE POTENTIELLE DU STHD DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

- **Nécessité d'une stratégie diagnostique formalisée au niveau national et/ou international** (recommandations des filières de santé nationale maladies rares, des réseaux européens maladies rares (ERN), de sociétés savantes ou de publications scientifiques référentes dans le domaine de la préindication) **dans la préindication revendiquée, précisant la place envisagée du STHD. La présentation d'une**

stratégie diagnostique uniquement formalisée par l'équipe portant le projet ne sera pas satisfaisante.

- **Définition précise et formalisée de(s) (l') examen(s) diagnostique(s) effectué(s) actuellement en première intention** (s'il s'agit de panels, la composition, la taille et le rendement des panels de gènes disponibles devront être précisés).
- **En règle générale, recours au STHD après résultat négatif de(s) (l') examen(s) diagnostique(s) effectué(s) actuellement en première intention** (car pas de données comparatives avec ces derniers). **Un recours du STHD en parallèle des panels de grande taille peut être envisagé si cela est justifié par des éléments bibliographiques fournis dans la demande.** Il peut ainsi être envisagé de positionner le STHD en première intention en fonction du nombre de gènes inclus dans le panel par rapport au nombre de gènes actuellement connus dans la pathologie, au nombre de gènes découverts chaque année comme nouvellement impliqués dans la pathologie et du taux diagnostique du panel.

PREREQUIS LIES A L'UTILITE DU STHD DANS LA PREINDICATION RENVENDIQUEE

L'avantage princeps du STHD est de permettre le séquençage simultané d'un nombre très important de gènes. **Il apparait donc pertinent que le STHD soit utilisé prioritairement dans des situations pour lesquelles un nombre important de gènes est impliqué** (ex: maladies rares très hétérogènes).

Par ailleurs, le périmètre des préindications exclut les dépistages quels qu'ils soient, compte tenu de la taille de la population cible et des exigences liées à la mise en place d'un dépistage.

PROPOSITION DE PREINDICATION CANDIDATE POUR LES MALADIES RARES NON MOSAÏQUES

Remarque liminaire : Cette situation clinique doit correspondre à une population ou une sous-population homogène de patients présentant des caractéristiques cliniques communes et pour laquelle le recours au séquençage très haut débit (STHD) est susceptible de présenter un intérêt sur la prise en charge.

LIBELLE DE LA PREINDICATION CANDIDATE

CO-PORTEURS DE LA PREINDICATION CANDIDATE

CLINICIEN REFERENT

Nom, prénom :

Coordonnées :

BIOLOGISTE REFERENT

Nom, prénom :

Coordonnées :

FSMR

Filière de santé maladies rares (Nom de la FSMR) :

Nom, prénom du coordonnateur de la filière :

Signature du coordonnateur de la filière :

PRESENTATION DE LA PREINDICATION CANDIDATE

SC1 **Quelle est la sous-population candidate pour une préindication ?**
Merci de décrire précisément les critères cliniques permettant d'identifier précisément la sous-population d'intérêt.

Réponse :

SC2 **Quelle est la gravité de la préindication candidate ?**
Merci de décrire la gravité en termes de mortalité, morbidité, handicap, impact sur les aidants etc. (merci de préciser systématiquement les sources d'information)

Réponse :

SC3 **Combien de patients sont-ils concernés dans la préindication candidate ?**
Veillez préciser le nombre annuel de nouveaux patients (nombre de patients prospectifs) et le nombre de patients rétrospectifs

Réponse :

Nombre de nouveaux patients :

Nombre de patients rétrospectifs :

SC4 **Combien de gènes impliqués sont-ils connus dans la préindication candidate ?**
En cas d'incertitude, vous pouvez répondre par un intervalle de valeur (cf classification ABM en fonction des niveaux de panel)

Réponse :

STRATEGIE DIAGNOSTIQUE IMPLIQUANT LE STHD DANS LA PREINDICATION CANDIDATE

SD1 **La stratégie diagnostique dans la préindication candidate a-t-elle été formalisée dans une recommandation ou un arbre décisionnel par une société savante ?**

Si oui, merci de l'expliquer

Si oui, merci également de transmettre la publication correspondante in extenso.

Réponse :

SD2 Un (des) panel(s) de gènes a-t(ont)-il(s) été défini(s) dans la préindication candidate comme test(s) de première intention ? Si oui merci d'explicitier ce(s) panel(s)

*Merci de notamment préciser le nombre de gènes constituant ce panel et son niveau de couverture quantitatif et qualitatif par rapport au nombre de gènes connus impliqués dans la préindication candidate. **Merci de préciser dans le fichier excel joint avec le questionnaire la liste des gènes constituant le panel, ainsi que la liste des gènes connus mais ne figurant pas dans le panel.** Merci de documenter également l'existence de panel de référence et le degré d'uniformisation en cas de multiples panels existants dans la préindication candidate.*

Réponse :

SD3 Quel est le rendement du panel de gènes utilisé en première intention ?

Le rendement correspond au pourcentage de patients pour lesquels le panel de gènes permet de rendre un diagnostic. Merci de préciser la procédure et les éléments qui ont permis d'établir ce rendement.

Réponse :

SD4 Quel est le délai de rendu des résultats du panel de gènes utilisé en première intention ?

Réponse :

SD5 Quel serait l'(es) avantage(s) à introduire le STHD dans cette stratégie diagnostique dans la préindication proposée ?

Merci de préciser notamment l'(es) avantage(s) par rapport au(x) panel(s) de gènes actuellement utilisé(s). Le panel pourrait-il être conservé en première intention avant le STHD ou pourrait-il être remplacé par le STHD ? pour tous les patients ? ou pour une sous-population particulière ? Précisez et argumentez. Si des publications sont disponibles, merci de les transmettre.

Réponse :

SD6 Combien de STHD (en nombre de patients cas index = « dossiers-patients ») sont attendus par an, de façon prospective, dans cette préindication candidate, compte tenu de sa place envisagée dans la stratégie diagnostique ?

Réponse :

BENEFICE ATTENDU DU STHD SUR LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT

En aval du diagnostic, merci de décrire la stratégie actuelle de prise en charge du patient (prise en charge thérapeutique (médicale, chirurgicale, nutritionnelle etc.) et/ou médico-sociale etc.)

B1 *Si cette prise en charge a été formalisée dans le cadre d'une recommandation, merci également de transmettre la publication correspondante in extenso.*

Réponse :

En quoi le recours au STHD est-il susceptible d'améliorer la prise en charge du patient précédemment décrite ?

B2 *En dehors de la réduction de l'errance diagnostique (qui est certes un objectif majeur mais qui concerne quasi-systématiquement toutes les préindications candidates et donc non discriminante), cette amélioration peut par exemple concerner l'accès à une thérapeutique ciblée existante (remboursée ou en cours d'essai clinique), ouvrir l'accès à un diagnostic prénatal, permettre l'accès à une catégorie particulière de prise en charge médico-sociale. Merci de justifier le plus possible vos arguments par des publications. Des arguments économiques et sociétaux peuvent également être proposés.*

Réponse :

ORGANISATION DU PARCOURS DE STHD

Les recommandations pour l'organisation du parcours de STHD sont disponibles dans la section [documentation pour les professionnels](#), sur le site internet du PFMG.

Le futur parcours de soins de la préindication candidate s'appuie-t-il aujourd'hui sur une organisation PFMG déjà en place pour une ou plusieurs préindication(s)?

Si oui, laquelle ? Précisez, dans ce cas, la(les) préindication(s) utilisant cette organisation.

O1 *Si non, merci de décrire l'organisation déjà en place hors du circuit PFMG. Précisez pour chacune des RCP déjà existantes : le nom du responsable de la RCP, sa fréquence, le nombre d'ETP, les spécialités professionnelles concernées systématiquement dans ces RCP. Si de nouvelles RCP sont à mettre en place, précisez leur type (locale, régionale, inter-régionale ou nationale).*

Précisez le nombre total de RCP (déjà existantes et/ou nouvelles) envisagées, et leur répartition sur le territoire.

Merci de donner une estimation du nombre de médecins prescripteurs sur le territoire.

Réponse :

L'organisation actuellement en place est-elle susceptible d'absorber l'activité (notamment d'interprétation) liée à l'introduction du STHD telle qu'elle a été précédemment définie et ce dès janvier 2021 ?

Merci de justifier en mettant en perspective l'organisation précédemment présentée et les besoins liés à l'introduction du STHD précédemment évoqués. Les questions de :

O2

- la capacité quantitative et qualitative d'interprétation des résultats du séquençage ;
 - l'organisation à mettre en place pour gérer les trios ;
 - l'organisation à mettre en place pour prendre en charge les patients rétrospectifs
- sont des éléments clés à détailler

Réponse :

Combien de biologistes pouvant interpréter les données sur les LBM-FMG SeqOIA et AURAGEN avez-vous identifié pour cette préindication ?

O3

Merci de préciser le nombre de biologistes exerçant :

- sur le périmètre de SeqOIA ;
- sur le périmètre d'AURAGEN.

Réponse :

COMMENTAIRES ADDITIONNELS

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

CA1

Réponse :